

Перепрофилирование лекарственных средств

Вспышка коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), поставила перед медицинскими работниками и учеными уникальную задачу по выбору подходящих терапевтических / фармакологических методов лечения в клинических условиях в очень ограниченном интервале времени, необходимого для открытия нового лекарства.

Перепрофилирование лекарств - это процесс выявления новых показаний для существующих лекарств, который рассматривается как эффективный и экономичный подход. Перепрофилирование известных лекарственных препаратов имеет ключевое значение для разработки новых, безопасных и недорогих средств лечения многих заболеваний.

Синонимы: репозиционирование, переназначение и переадресация лекарств.

В последнее время перепрофилирование доступных лекарств для лечения нескольких заболеваний становится все более популярной стратегией, поскольку в нем используются соединения, не связанные с риском, с известными доклиническими, фармакокинетическими и фармакодинамическими профилями, которые могут напрямую входить в клинические испытания фазы III или IV, что делает процесс разработки лекарств потенциально недорогим и относительно быстрым.

CoRSUM выступил с докладом на тему «Международный обзор фармакологических подходов к перепрофилированию лекарственных средств для лечения больных COVID-19» на I Конгрессе клинических фармакологов Казахстана в мае 2021 года.

В продолжение данной темы предлагаем вам перевод обзорной статьи, опубликованной в Cochrane Database of Systematic Reviews 28 июля 2021 года

✓ **[ИВЕРМЕКТИН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ COVID - 19](#)**

а также статью по проведению крупномасштабного исследования в США по поиску препаратов, в том числе перепрофилированных, для лечения COVID-19 в домашних условиях

✓ **[КРУПНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ ПЕРЕПРОФИЛИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИМПТОМОВ COVID-19](#)**

Ивермектин для профилактики и лечения COVID-19



Maria Popp, Miriam Stegemann, Maria-Inti Metzendorf, Susan Gould, Peter Kranke, Patrick Meybohm, Nicole Skoetz, Stephanie Weibel

Cochrane Database of Systematic Reviews

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015017.pub2/full/ru#CD015017-abs-0005>

Обоснование

Ивермектин - антипаразитарное лекарственное средство. У людей применяется для таких паразитарных заболеваний, как головные вши, чесотка, онхоцеркоз, стронгилоидоз, трихоцефалёз, аскаридоз и элѐфантиаз. Он дешев и широко используется в регионах мира, где распространены паразитарные инвазии.

Ивермектин подавляет репликацию вирусов *in vitro*. Молекулярная гипотеза противовирусного действия ивермектина предполагает ингибирующий эффект на репликацию коронавируса 2 (SARS-CoV-2) тяжелого острого респираторного синдрома на ранних стадиях инфекции. В настоящее время данные об эффективности и безопасности ивермектина для профилактики инфекции SARS-CoV-2 и лечения COVID-19 противоречивы.

Задачи

Оценить эффективность и безопасность ивермектина по сравнению с отсутствием лечения, стандартным уходом, плацебо или любым другим доказанным вмешательством для людей с COVID-19, получающих лечение в стационаре или амбулаторно, а также для профилактики инфекции SARS-CoV-2 (постконтактная профилактика).

Методы поиска

Мы провели поиск в Кокрановском регистре исследований COVID - 19, Web of Science (Emerging Citation Index и Science Citation Index), medRxiv и Research Square, выявив завершённые и продолжающиеся исследования без языковых ограничений до 26 мая 2021 года.

Критерий выбора

Мы включили рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), сравнивающие ивермектин с отсутствием лечения, стандартом лечения, плацебо или другим проверенным вмешательством для лечения людей с подтвержденным диагнозом COVID-19, независимо от тяжести заболевания, проходящих лечение в

стационарных или амбулаторных условиях, а также для профилактики. инфекции SARS - CoV - 2.

Совместные вмешательства должны были быть одинаковыми в обеих группах исследования.

Мы исключили исследования, сравнивающие ивермектин с другими фармакологическими вмешательствами с недоказанной эффективностью.

Сбор и анализ данных

Мы оценили РКИ на предмет систематической ошибки, используя Кокрановский инструмент риска систематической ошибки 2. Из первичного анализа были исключены исследования с высоким риском систематической ошибки. Мы использовали GRADE, чтобы оценить достоверность доказательств для следующих исходов: 1. для лечения пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести: смертность, клиническое ухудшение или улучшение, нежелательные явления, качество жизни, продолжительность госпитализации и вирусный клиренс; 2. для лечения амбулаторных пациентов с COVID - 19 легкой степени: смертность, клиническое ухудшение или улучшение, госпитализация, нежелательные явления, качество жизни и вирусный клиренс; (3) для предотвращения инфекции SARS-CoV-2: инфекции SARS-CoV-2, развития симптомов COVID-19, нежелательных явлений, смертности, госпитализации и качества жизни.

Основные результаты

Мы нашли 14 исследований с участием 1678 участников, изучающих ивермектин, по сравнению с отсутствием лечения, плацебо или стандартного ухода. Ни в одном исследовании не сравнивали ивермектин с препаратом с доказанной эффективностью. Было проведено девять исследований с участием участников с COVID-19 средней степени тяжести в стационарных условиях и четыре исследования с лечением легких случаев COVID-19 в амбулаторных условиях. Одно исследование изучало ивермектин для предотвращения инфекции SARS-CoV-2. Восемь исследований имели открытый дизайн, шесть были двойными слепыми и плацебо-контролируемыми. Из 41 результата, полученного во включенных исследованиях, около одной трети в целом характеризовались высоким риском систематической ошибки.

Дозы ивермектина и продолжительность лечения варьировались в разных включенных исследованиях.

Мы выявили 31 текущее исследование и 18 исследований, ожидающих классификации до публикации результатов или выяснения несоответствий.

Ивермектин в сравнении с плацебо или стандартом лечения стационарного лечения COVID-19

Мы не уверены, снижает ли ивермектин по сравнению с плацебо или стандартным лечением смертность или увеличивает ее (отношение рисков (OR) 0,60, 95%

доверительный интервал (ДИ) от 0,14 до 2,51; 2 исследования, 185 участников; доказательства с очень низкой степенью достоверности) и клиническое ухудшение до 28 дня оценивается как потребность в инвазивной механической вентиляции (IMV) (ОР 0,55, 95% ДИ от 0,11 до 2,59; 2 исследования, 185 участников; доказательства с очень низкой степенью достоверности) или потребность в дополнительном кислороде (0 участникам требовался дополнительный кислород; 1 исследование, 45 участников; доказательства с очень низкой степенью достоверности), нежелательные явления в течение 28 дней (ОР 1,21, 95% ДИ от 0,50 до 2,97; 1 исследование, 152 участника; доказательства с очень низкой достоверностью) и вирусный клиренс на седьмой день (ОР 1,82, 95% ДИ от 0,51 до 6,48; 2 исследования, 159 участников; доказательства с очень низкой достоверностью). Ивермектин может оказывать незначительное влияние или не оказывать никакого эффекта по сравнению с плацебо или стандартным лечением на клиническое улучшение до 28 дней (ОР 1,03, 95% ДИ от 0,78 до 1,35; 1 исследование; 73 участника; доказательства с низкой степенью достоверности) и продолжительности госпитализации (средняя разница (MD) -0,10 дней, 95% доверительный интервал от -2,43 до 2,23; 1 исследование; 45 участников; доказательства с низкой достоверностью). Ни в одном исследовании не сообщалось о качестве жизни до 28 дней.

Ивермектин в сравнении с плацебо или стандартом лечения амбулаторного лечения COVID-19

Мы не уверены, снижает ли ивермектин по сравнению с плацебо или стандартным лечением смертность до 28 дней (ОР 0,33, 95% ДИ от 0,01 до 8,05; 2 исследования, 422 участника; доказательства с очень низкой степенью достоверности) и клиническое ухудшение до 14 дней. оценивается как потребность в IMV (ОР 2,97, 95% ДИ от 0,12 до 72,47; 1 исследование, 398 участников; доказательства с очень низкой достоверностью) или потребность в кислороде без IMV или с высоким потоком (0 участников требовали не IMV или высокий поток; 1 исследование, 398 участников; доказательства с очень низкой достоверностью). Мы не уверены, снижает ли ивермектин по сравнению с плацебо клиренс вируса через семь дней (ОР 3,00, 95% ДИ от 0,13 до 67,06; 1 исследование, 24 участника; доказательства с низкой степенью достоверности). Ивермектин может оказывать незначительное влияние или не оказывать никакого эффекта по сравнению с плацебо или стандартным лечением на количество участников с исчезнувшими симптомами до 14 дней (ОР 1,04, 95% ДИ от 0,89 до 1,21; 1 исследование, 398 участников; доказательства с низкой степенью достоверности) и неблагоприятные события в течение 28 дней (ОР 0,95, 95% ДИ 0,86–1,05; 2 исследования, 422 участника; доказательства с низкой достоверностью). Ни одно из исследований, в которых сообщается о продолжительности симптомов, не подходило для первичного анализа. Ни в одном исследовании не сообщалось о госпитализации или качестве жизни до 14 дней.

Ивермектин по сравнению с отсутствием лечения для профилактики инфекции SARS - CoV - 2

Мы нашли одно исследование. Смертность до 28 дней была единственным исходом, подходящим для первичного анализа. Мы не уверены, снижает или увеличивает

ивермектин смертность по сравнению с отсутствием лечения (0 участников умерли; 1 исследование, 304 участника; доказательства с очень низкой достоверностью). В исследовании представлены результаты развития симптомов COVID-19 и нежелательных явлений в течение периода до 14 дней, которые были включены во вторичный анализ из-за высокого риска систематической ошибки. Ни в одном исследовании не сообщалось об инфекции SARS - CoV - 2, госпитализации и качестве жизни до 14 дней.

Выводы авторов

Основываясь на имеющихся в настоящее время доказательствах с очень низкой или низкой степенью достоверности, мы не уверены в эффективности и безопасности ивермектина, используемого для лечения или профилактики COVID-19. Завершенные исследования небольшие, и лишь немногие из них считаются высококачественными.

Ивермектин для профилактики и лечения COVID-19

Эффективен ли ивермектин при COVID-19?

Ключевые положения

Мы не нашли доказательств в пользу применения ивермектина для лечения или профилактики инфекции COVID-19, однако доказательная база ограничена.

Оценка ивермектина продолжается в 31 текущем (продолжающемся) исследовании, и мы обновим этот обзор с учетом их результатов, когда они станут доступны.

Лабораторные исследования показали, что ивермектин может замедлять размножение вируса COVID-19 (SARS-CoV-2), но для такого воздействия на человека потребовались бы большие дозы. Регуляторные органы не одобрили ивермектин для COVID-19. Его следует использовать только в рамках хорошо спланированных исследований (называемых рандомизированными контролируруемыми испытаниями), оценивающих потенциальные эффекты.

Что мы хотели выяснить?

Мы хотели узнать, снижает ли ивермектин смертность, заболеваемость и продолжительность инфекции у людей с COVID-19 или полезен ли он для профилактики заболевания. Мы включили исследования, в которых это лекарство сравнивали с плацебо (фиктивным лечением), отсутствием лечения, обычным уходом или с методами лечения COVID-19, о которых известно, что они в какой-то степени работают, например, с ремдесивиром или дексаметазоном. Мы исключили исследования, в которых ивермектин сравнивали с другими лекарствами, которые не работают, например, с гидроксихлорохином, или с теми о которых не известно, эффективны ли они против COVID-19.

Мы оценили влияние ивермектина у инфицированных людей на:

- число умирающих людей;
- уменьшились ли, или усугубились ли симптомы COVID-19 у людей;
- нежелательные эффекты;

- госпитализацию или время пребывания в больнице;
- клиренс вируса.

В отношении профилактики, мы изучили влияние на предотвращение заражения COVID-19 и инфекцию SARS-CoV-2.

Что мы сделали?

Мы провели поиск на предмет рандомизированных контролируемых испытаний, в которых изучали ивермектин для профилактики или лечения COVID-19 у людей. Люди, получавшие лечение ивермектином, должны были иметь подтвержденный лабораторными тестами COVID-19 и получать лечение в больнице или амбулаторно.

Мы сравнили и обобщили результаты этих исследований, а также оценили нашу уверенность в доказательствах, основываясь на общих критериях надежности доказательств.

Что мы обнаружили?

Мы нашли 14 исследований с участием 1678 человек, в которых ивермектин сравнивали с отсутствием лечения, плацебо или обычным лечением.

Что касается лечения, было проведено девять исследований у людей со средней степенью тяжести инфекции COVID-19 в больнице и четыре исследования у амбулаторных пациентов с легким течением COVID-19. В исследованиях использовали разные дозы ивермектина, и продолжительность лечения была разной.

В одном исследовании изучали ивермектин в профилактике COVID-19.

Мы также обнаружили 31 текущее (продолжающееся) исследование, а 18 исследований еще требуют разъяснений от авторов или еще не опубликованы.

Основные результаты

Лечение людей с COVID-19 в больнице

Через 28 дней после лечения ивермектином при сравнении с плацебо или обычным лечением, мы не знаем:

- приводит ли ивермектин к большему или меньшему числу смертей (2 исследования, 185 человек);
- ухудшает или улучшает ивермектин состояние пациентов, оцениваемое по потребности в искусственной вентиляции легких (2 исследования, 185 человек) или кислороде (1 исследование, 45 человек);
- увеличивает или уменьшает число нежелательных событий (1 исследование, 152 человека).

Через семь дней после лечения мы не знаем:

- увеличивает или уменьшает ивермектин число отрицательных тестов на COVID-19 (2 исследования, 159 человек).

- Ивермектин по сравнению с плацебо или обычным лечением может мало или вообще не влиять на улучшение состояния пациентов через 28 дней после лечения (1 исследование, 73 человека) или на продолжительность пребывания в больнице (1 исследование, 45 человек).

Лечение амбулаторных пациентов с COVID-19

В сравнении с плацебо или обычным лечением, мы не знаем:

- приводит ли ивермектин к большему или меньшему числу смертей через 28 дней после лечения (2 исследования, 422 человека); ухудшает или улучшает ивермектин состояние пациентов через 14 дней после лечения, оцениваемое по потребности в искусственной вентиляции легких (1 исследование, 398 человек); увеличивает или уменьшает ивермектин число отрицательных тестов на COVID-19 через семь дней после лечения (1 исследование, 24 человека).
- Ивермектин по сравнению с плацебо или обычным лечением может мало или вообще не влиять на улучшение состояния амбулаторных пациентов через 14 дней после лечения (1 исследование, 398 человек) или на число нежелательных явлений через 28 дней после лечения (2 исследования, 422 человека).

Ни в одном исследовании не изучали госпитализацию амбулаторных пациентов.

Профилактика COVID-19

Мы не знаем, приводит ли ивермектин к большему или меньшему числу смертей по сравнению с отсутствием профилактики (приема ивермектина) (1 исследование, 304 человека); ни один участник не умер через 28 дней после приема препарата. В этом исследовании были представлены результаты по развитию симптомов COVID-19 (но не подтвержденной инфекции SARS-CoV-2) и нежелательных явлений, но в таком виде, что мы не могли включить эти результаты в наш анализ. В этом исследовании не изучали случаи госпитализации.

Каковы ограничения этих доказательств?

Наша уверенность в доказательствах очень низкая, поскольку мы смогли включить только 14 исследований с небольшим числом участников и малым числом событий, таких как смерть или необходимость искусственной вентиляции лёгких. Методы в разных исследованиях были разными, и они не сообщали обо всем, что нас интересовало, например, о качестве жизни.

Насколько актуальны эти доказательства?

Доказательства актуальны на 26 мая 2021 года.

Значение для исследования

По-прежнему недостаточно данных об эффективности и безопасности ивермектина, используемого для лечения людей с COVID-19 в стационарных и амбулаторных условиях, а также для предотвращения заражения SARS-CoV-2 у людей, подвергшихся воздействию высокого риска. На основе нашего обзора мы определяем следующие пробелы в доказательствах.

- Высококачественные РКИ: двойные слепые плацебо-контролируемые рандомизированные исследования с достаточной мощностью и проведенные в соответствии с Заявлением CONSORT 2010.
- Отчетность о результатах, релевантных пациенту, с четким определением и соответствующими временными точками измерения результатов (см. Типы показателей результатов).
- Полная и прозрачная отчетность о характеристиках участников и статусе пациентов в соответствии со шкалой клинического прогрессирования Всемирной организации здравоохранения (Marshall 2020).
- Исследования с участием людей с тяжелой формой COVID - 19.
- Исследования по подбору дозы.

В настоящее время существует острая потребность в доказательствах хорошего качества, основанных на РКИ с соответствующими процедурами рандомизации, сопоставимостью исследуемых групп и желательным двойным слепым дизайном. Мы определили 31 текущее РКИ в реестрах исследований и еще 18 исследований, которые потенциально соответствуют критериям отбора, но либо еще не опубликовали свои результаты, либо по которым нам требуются дополнительные разъяснения от исследователей. Результаты этих исследований могут помочь более четко ответить на вопрос об ивермектине и его влиянии на лечение и профилактику COVID-19 в будущем. В соответствии с живым подходом этого обзора мы будем постоянно обновлять наш поиск и включать подходящие испытания.

Крупное клиническое испытание по изучению перепрофилированных лекарств для лечения симптомов COVID-19

Источник: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/large-clinical-trial-study-repurposed-drugs-treat-covid-19-symptoms>

Используя основной протокол ACTIV («Ускорение разработки терапевтических вмешательств и вакцин против COVID - 19»), запланировано исследование, которое направлено на поиск лекарственных препаратов при COVID заболеваниях легкой и средней степени тяжести.

Национальные институты здравоохранения США (NIH) финансируют крупное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование 3 фазы тестирования нескольких существующих рецептурных и безрецептурных лекарств, которые люди могут самостоятельно применять для лечения симптомов COVID-19. Испытание ACTIV-6, являющееся частью государственно-частного партнерства «Ускорение разработки терапевтических вмешательств и вакцин против COVID - 19»

(ACTIV), направлено на предоставление основанных на фактических данных вариантов лечения для большинства взрослых пациентов с COVID-19 с легкими или умеренными симптомами, позволяющими проводить лечение амбулаторно. NIH предоставит первоначальные инвестиции в размере 155 миллионов долларов для финансирования данного исследования.

«Хотя мы хорошо справляемся с лечением госпитализированных пациентов с тяжелыми формами COVID, в настоящее время у нас нет одобренных лекарственных средств, которое можно было бы принимать самостоятельно в домашних условиях для облегчения симптомов заболевания, тем самым снизить потребность в их госпитализации», - сказал директор Национального института здравоохранения Фрэнсис С. Коллинз, доктор медицинских наук. «ACTIV-6 оценит, могут ли определенные препараты, показывающие многообещающие результаты в небольших испытаниях, показать такие же результаты в более крупных клинических испытаниях».

В настоящее время для лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 от умеренной до тяжелой степени рекомендуется несколько препаратов, включая противовирусный препарат ремдесивир, противовоспалительный барицитиниб и кортикостероиды. Кроме того, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США разрешило экстренное использование внутривенных моноклональных антител у госпитализированных пациентов с COVID-19 от легкой до умеренной степени тяжести, которые подвержены высокому риску тяжелого заболевания. Однако лекарства, которые можно принимать самостоятельно дома, чтобы уменьшить симптомы COVID-19, крайне необходимы.

Протокол ACTIV-6 будет исследовать до семи препаратов, одобренных FDA для других состояний - подход, называемый перепрофилированием лекарств - и проверять их безопасность и эффективность при лечении COVID-19 от легкой до умеренной степени тяжести. Поскольку рассматриваемые препараты уже были испытаны на людях, перепрофилирование могло бы предоставить варианты лечения COVID-19 раньше. Препараты будут вводиться перорально или с помощью ингаляторов, и участникам будет легко принимать их дома. Участники испытаний будут случайным образом отобраны для получения либо плацебо, либо одного из препаратов, которые будут отправлены им по почте.

Ожидается, что в исследовании примут участие до 13 500 участников в возрасте старше 30 лет, имеющих положительный результат теста на инфекцию SARS-CoV-2 с двумя или более легкими или умеренными симптомами COVID-19 в течение более семи дней. Исследователи планируют оценить изменения симптомов пациентов в течение 14 дней, а также количество госпитализаций и смертей в течение 28 дней. Они также оценят долгосрочные симптомы, связанные с COVID-19, через 90 дней после начала лечения. Список препаратов, которые будут добавлены в исследуемые группы, все еще дорабатывается. Все препараты будут иметь зарегистрированные рекорды безопасности и ранние показания по результатам небольших или менее контролируемых исследований эффективности против COVID-19.

Исследование будет сосредоточено на привлечении людей из меньшинств, сельских и других сообществ, которые в значительной степени затронуты COVID-19, но не имеют доступа к крупным академическим медицинским центрам, где обычно проходят крупные клинические испытания.

The National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS):

Национальный центр развития трансляционных наук был основан в 2012 году и расположен в Бетесде, штат Мэриленд. NCATS - один из 27 институтов и центров Национального института здоровья США, агентства Министерства здравоохранения и социальных служб США. NCATS проводит и поддерживает исследования в области науки и работы перевода - процесса, с помощью которого разрабатываются и внедряются меры по улучшению здоровья, чтобы позволить большему количеству лечения быстрее добраться до большего числа пациентов. Для получения дополнительной информации о том, как NCATS помогает сократить путь от научного наблюдения до клинического вмешательства, посетите <https://ncats.nih.gov>.

«Получение разрешения на выпуск нового препарата на рынок обычно занимает годы», - сказал Джон Раттер, доктор философии, исполняющий обязанности директора NCATS. «Используя реперофилирование лекарств и существующие национальные сети клинических испытаний, ACTIV-6 стремится ускорить предоставление окончательных ответов о доступных лекарствах, которые могут помочь людям справиться с симптомами COVID-19 в домашних условиях».

Национальный центр развития трансляционных наук (NCATS) будет наблюдать за клиническими испытаниями. Институт клинических исследований Дьюка, Дарем, Северная Каролина, центр программы Clinical and Translational Science Awards (CTSA), финансируемый NCATS, будет выполнять функции клинического координационного центра, а Центр программы CTSA Института клинических и трансляционных исследований Вандербильта в Медицинском университете Вандербильта. Центр, Нэшвилл, Теннесси, будет служить центром координации данных исследования.

Национальный институт здоровья (NIH) - национальное медицинское исследовательское агентство, включающее 27 институтов и центров и является составной частью Министерства здравоохранения и социальных служб США. NIH является основным федеральным агентством, проводящим и поддерживающим фундаментальные, клинические и трансляционные медицинские исследования, а также изучающим причины, методы лечения и способы лечения как распространенных, так и редких заболеваний.



Основная цель CoRSUM – Коалиции за рациональное и безопасное использование лекарственных препаратов - консолидация усилий в области рационального и безопасного использования лекарственных средств работников здравоохранения, политиков, религиозных и общественных деятелей, журналистов, потребителей лекарственных препаратов, педагогов, студентов и школьников, разделяющих общее понимание и видение проблемы, ценности, цели и задачи коалиции. Лекарственный MEDEX издается с января 1996 года, с 1997 года бюллетень был принят в Международное Сообщество Лекарственных Бюллетеней (ISDB). С декабря 2008 года редактор MEDEX является членом Международного комитета ISDB и руководителем рабочей группы

контакт по E-mail: corsumnews@gmail.com